

ABORDAREA UNOR DOMENII DE CERCETARE ÎN SCOPUL SPORIRII EFICACITĂȚII VACCINĂRII POPULAȚIEI ÎMPOTRIVA HEPATITEI VIRALE B

Angela Vrânceanu-Beneș, doctorand,
Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

Hepatita virală B (HVB) rămâne a fi o problemă de importanță globală atât în plan medical, social, cât și economic. Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), circa 2 mlrd. de persoane au marcheri ai infecției cu virusul hepatitei B, suportate în trecut sau în prezent, iar 350 mln. sunt purtători cronici ai acestui virus. În urma cancerului și cirozei hepatice, anual au loc circa 750000 de cazuri de deces. Evoluția infecției cu VHB depinde, în mare măsură, de vârstă: cu cât persoana infectată este mai tânără, cu atât probabilitatea cronicizării maladiei este mai înaltă. S-a stabilit că circa 25 % din copii și 10 % din maturii infectați decedează în urma maladiilor cronice ale ficatului. (16)

Unul din scopurile principale ale inițierii vaccinării universale a nou-născuților este înlocuirea generațiilor de populație puternic infectată cu o generație sănătoasă, liberă de virusul hepatitei virale B.

Republica Moldova rămâne și în continuare o regiune cu endemicitate înaltă, dacă se ia în considerare faptul că prevalența Ag HBs în populația generală depășește 8%, iar marcherii infecției prin HVB se depistează la circa 60% din populație. (P.Iarovoi, 2003)

Portajul AgHBs la gravide în perioada prevaccinală a constituit 9,7%, din ele 35,6% fiind pozitive la AgHBe, ceea ce reprezintă un risc înalt de transmisie perinatală. (Drobeniuc J, Hutin YJ, 1999).

Rata de incidență prin HVB a fost una din cele mai înalte în Europa și a alcătuit în perioada 1980-1989, în medie, 61,5 cazuri la 100,000 populație. Copiii până la doi ani constituiau grupul de vârstă cel mai înalt afectat (140 %000), urmați de grupul de vârstă de 3-6 ani (70%000). În mediul urban nivelul de morbiditate a fost de circa două ori mai înalt față de mediul rural. Teritorial, morbiditatea a avut o distribuție neuniformă, cei mai înalți indici fiind înregistrați în zona de sud, iar cel mai redus nivel al morbidității în zona de nord a Republicii Moldova. (15)

Anual în republică se înregistrează circa 7000 de cazuri de hepatite cronice, ciroză și cancer primar al ficatului. Dacă în anul 1989 în instituțiile medicale erau înregistrați 33610 bolnavi, rata de prevalență constituind 772,9%000, atunci în 2003 numărul total de bolnavi cu hepatite cronice și ciroze a depășit cifra de 54600 cazuri, rata prevalenței alcătuind 1513,7 cazuri la 100 mii populație (6,17).

Materiale și metode. Ca material de bază pentru studiul respectiv au servit lucrările bibliografice, anuarele statistice, rezultatele unor teste de laborator. S-au efectuat analiza statistică și evaluarea epidemiologică descriptivă, retrospectivă, comparativă.

Rezultate și discuții. În anii 1990-1994 în Republica Moldova a fost inițiată vaccinarea selectivă împotriva HVB a nou-născuților din mame Ag HBs pozitive. În același timp, în instituțiile medico-sanitare a început implementarea treptată a materialelor injectabile de uz unic. În această perioadă s-a constatat o reducere cu 55% a morbidității prin cazuri acute de HVB la copiii de 0-2 ani, fără careva tendințe semnificative ale ratei de morbiditate în celelalte grupuri de vârstă.

Implementarea în anul 1995 a vaccinării universale a nou-născuților împotriva HVB și atingerea unei acoperiri vaccinale de peste 90 % au contribuit semnificativ la reducerea morbidității în grupele de vârstă vaccinate (20). Până în anul 2005 au fost vaccinate împotriva HVB 12 generații de copii. Nivelul de morbiditate la copii a scăzut în perioada 2000-2003 cu 94,4% față de perioada prevaccinală (1980-1989), inclusiv la copiii sub vârsta de 7 ani cu 97%(7). Imunizarea contingentelor menționate a contribuit și la reducerea morbidității generale prin hepatita virală B acută de la 76,6%000 în anul 1987 până la 10,6%000 în anul 2004.

În anii 2003-2004 nivelul de morbiditate prin cazuri noi depistate de hepatite cronice de origine virală la copii s-a redus cu 24% față de 1996-1997 și a constituit 59,6 %000 (17).

În pofida realizărilor obținute în prevenirea cazurilor de îmbolnăvire prin HVB acută, în Repu-

blica Moldova continuă să persiste riscul înalt de transmisie a infecției, determinat de proporția înaltă a persoanelor cu HVB cronică, purtătoare de AgHBs. În țară anual se înregistrează cazuri de hepatită B acută la copii vaccinați, fenomen care necesită un studiu aprofundat în privința factorilor și circumstanțelor ce contribuie la apariția bolii (schemele de vaccinare utilizate și abaterea de la ele, tipul vaccinului, contactul cu persoana infectată, modificări genetice ale antigenelor virusului, prezența maladiilor imunodeficitare etc.).

În același timp, sunt puțin cunoscute nivelul de răspândire a infecției subclinice, prevalența infecției cronice în contingentele imunizate, precum și evoluția răspunsului imun. Această problemă nu este deplin rezolvată nici în plan internațional. Conform datelor prezentate de Viral Hepatitis Prevention Board (Biroul prevenției hepatitelor virale), 10-50% din persoanele vaccinate, care au răspuns adecvat la imunizare, pierd titrul de anticorpi, considerat protector (≥ 10 mUI/ml), în primii 10 ani după imunizare. Cu toate acestea persoanele cu un răspuns imun primar adecvat sunt protejate de infecție pentru o perioadă lungă de timp (până la 15 ani) datorită persistenței memoriei imunologice (8,12).

Totuși este cunoscut faptul că persoanele cu titre de anticorpi reduse prezintă un risc mai înalt de infectare. În literatură se descriu cazuri de apariție a Anti- HBcor total, în calitate de indicator al suportării infecției subclinice și a Ag HBs ca indicator al infecției cronice de HVB la persoanele imunizate (8). Este subliniată necesitatea abordării în studiile viitoare a următoarelor domenii (8,11,13):

- Determinarea la persoanele vaccinate cu un curs primar complet al longevității și durabilității a nivelului protector de anti HBs (≥ 10 mIU/ml) după 10 ani de la vaccinare (în perioada adolescenței și maturității).

- Determinarea eficacității imunologice a dozei buster la persoanele cu titre minime și nedetectabile de anticorpi.

- Determinarea frecvenței penetrării imunității prin decelarea Ag HBs și Anti HBcor sumar la cei vaccinați.

- Pe măsura reducerii răspândirii infecției cu HVB în populația generală, pentru atingerea scopului de a substitui generațiile infectate cu generații de populație libere de infecția cu VHB, se impune necesitatea prevenției infecției în unele grupuri de populație expuse unui risc sporit de infectare:

1. Copii născuți din mame AgHBs pozitive - sunt expuși unui risc extrem de înalt de infectare cu HVB și de dezvoltare a infecției cronice. În cazul în care mama este pozitivă atât la Ag HBs, cât și la Ag HBe, infecția este transmisă la 70-90% din nou-născuți în lipsa aplicării profilaxiei specifice. Dacă mama este pozitivă doar la Ag HBs, atunci sunt infectați cca 10-20% din nou-născuți. Până la 90% din nou-născuții infectați devin ulterior purtători cronici ai infecției. (1,2)

La moment, în Republica Moldova nivelul de portaj al Ag HBs și Ag HBe la femeile gravide nu este studiat aprofundat, astfel, nefiind cunoscut riscul transmisiei perinatale a infecției prin HVB pentru nou-născuți. În cazul neefectuării screeningului gravidelor la AgHBs, toți nou-născuții, inclusiv cei născuți din mame AgHBs pozitive, sunt imunizați după schema standard 0-1-6 luni, a treia doză necesitând a fi aplicată după perioada maximă de incubație. Este cunoscut faptul că după două doze de vaccin doar 75% de copii răspund cu titre protectoare de antiHBs (4). Rămâne de a fi studiată frecvența cazurilor de infecție subclinică la acești copii.

2. Copii născuți din mame HIV pozitive - pot fi supuși unui risc sporit de infectare cu HVB atât datorită prevalenței posibile mai înalte a AgHBs la mame, cât și supresiei sistemului imun la copiii HIV infectați. Răspunsul imun în urma vaccinării împotriva HVB este mai mic la copiii HIV infectați decât la cei neinfecți. În baza datelor OMS, în cadrul mai multor studii efectuate s-a constatat că doar 20 - 50% din cei infectați cu HIV dezvoltă titre de anticorpi protectivi. (10)

Este important de menționat următoarele aspecte:

- În Republica Moldova nu este cunoscut nivelul de portaj al AgHBs la gravidele HIV pozitive.

- Copii infectați cu HIV, chiar dacă răspund adecvat la cursul primar complet de vaccinare împotriva HVB, pierd titrul protector de anticorpi într-o perioadă de timp mult mai scurtă decât persoanele neinfectate (13 - 18 luni).

- Nu este cunoscut faptul în ce măsură pierderea titrului protector de anticorpi expune copiii HIV pozitivi riscului de infectare cu HVB.

Concluzii

În scopul identificării căilor de sporire a eficacității vaccinării împotriva HVB sunt necesare evaluarea răspândirii infecției cu virusul HVB în diferite grupuri de populație, studierea evoluției răspunsului imun și a memoriei imunologice la copiii vaccinați în diferite perioade de timp, evaluarea răspândirii infecției clinice și subclinice cu VHB la copiii vaccinați din populația generală și din unele grupuri cu risc sporit de infectare și studierea necesității optimizării schemelor de vaccinare în scopul diminuării în continuare a răspândirii acestei infecții.

Bibliografie selectivă

1. David FitzSimons, Pierre Van Damme, Nedret Emiroglu, Tore Godal, Mark Kane, Alexander Malzavin, Harold Margolis, and Andre Meheus, *Strengthening immunization systems and introduction of hepatitis B vaccine in Central and Eastern Europe and the Newly Independent States*, St.Petersburg, Russian Federation, June 24-27, 2001, Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerpen, Belgium, p.7-8.
2. *Epidemiologi and prevention of vaccine preventable diseases*, seventh edition January 2002, Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, p.73-83.
3. P. Iarovoi, M.Isac, C.Rîmiș, A.Vrânceanu-Beneș, *Influența vaccinării contra HVB asupra procesului epidemic și unor particularități epidemiologice*, în "Curierul medical" nr.4 (286) 2005, p.43-45.
4. M.Isac, P.Iarovoi, C.Rîmiș, L.Darii, *Eficacitatea imunologică a vaccinării contra hepatitei virale B a copiilor din gimnaziile și școlile internat auxiliare*, în "Sănătate publică. Economie și management în medicină" nr.3, 2005 p.49-51.
5. Drobeniuc J, Hutin YJ, Harpaz R, Favorov M, Melnik A, Iarovoi P, Shapiro CN, Woodruff B.A., *Prevalence of hepatitis B, D, and C virus infections among children and pregnant women in Moldova: additional evidence supporting the need for routine hepatitis B vaccination of infants*, în "Epidemiology and Infection.", 1999, Dec; 123(3):463-7.
6. *Sănătatea publică în Moldova în anul 2003*, Ministerul Sănătății, Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar, Chișinău, 2004, p.197.
7. P.Iarovoi, M.Isac, C.Rimis, A.Melnic, O.Benes, A. Vrânceanu-Benes, *Use of acute disease surveillance data to monitor the impact of the infant vaccination against viral hepatitis B in the Republic of Moldova* "23rd Annual meeting of the european society for paediatric infectious diseases - ESPID", Valencia, Spain, May 18 - 20, 2005, no.207.
8. Viral Hepatitis, Volume 13, Number 1, September 2004, *Viral Hepatitis Prevention Board*, Antwerpen, Belgium, p.13, 15-20.
9. P.Iarovoi, *Dinamica morbidității prin Hepatite Virale posttransfuzionale și prevenția lor*, „Actualități în hematologie și transfuziologie”, Conferința Republicană, 26-27 septembrie 2003, Chișinău, p.155-157.
10. Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, Parkinson AJ, *Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth*, *Pediatric Infection Disease J.* 2004, Jul;23(7):650-5.
11. Williams IT, Goldstein ST, Tufa J, Tauillii S, Margolis HS, Mahoney FJ, *Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination*, *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Feb;22(2):157-63.
12. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pelliccia MG, *Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 and 10 years*, *Vaccine*, 1996, Nov;14(16):1503-5.
13. West DJ, Calandra GB, *Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination*, *Vaccine*, 1996, Aug;14(11):1019-27.
14. William J. Moss, C. John Clements, & Neal A. Halsey, *Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus*, *Bulletin of the World Health Organization*, vol.81, no.1, Geneva, 2003.

15. Anuarele statistice “*Starea sanitaro-epidemiologică, morbiditatea infecțioasă și parazitară în Republica Moldova*”, anii 1980-2004.

16. Pia Grosheide and Perre Van Damme, *Prevention and control of hepatitis B in the community*, WHO, Viral Hepatitis Prevention Board, Edehem, Belgium, 1996, p.24, 31-41, 46-47.

17. Darea de seamă nr. 29 sãn “Privind bolnavii cu hepatite cronice și ciroze hepatice”, anii 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004.

Rezumat

Vaccinarea împotriva hepatitei virale B reprezintă una din cele mai eficiente măsuri de prevenire a răspândirii acestei infecții. După implementarea în Republica Moldova a vaccinării nou-născuților de mame Ag HBs pozitive, urmată de vaccinarea universală a nou-născuților (1995), s-a înregistrat o reducere semnificativă a numărului total de cazuri de HVB acută, mai ales printre copii. În pofida reducerii de circa cinci ori a ratei de incidență prin HVB acută pe parcursul ultimilor zece ani, nivelul morbidității continuă să rămână înalt. Răspândirea infecției subclinice la persoanele vaccinate nu este bine cunoscută. În același timp, prevalența înaltă a Ag HBs (8-12%), care persistă în populația generală, reprezintă principala sursă de transmitere a infecției.

În scopul reducerii răspândirii infecției cu VHB și asigurării unei protecții eficiente a grupurilor de populație cu risc sporit de îmbolnăvire, se impune necesitatea studierii evoluției răspunsului imun și a memoriei imunologice la copiii vaccinați cu mult timp în urmă, evaluarea frecvenței infecției clinice și subclinice cu VHB la copiii vaccinați din populația generală și din grupuri expuse unui risc sporit de infectare.

Summary

Vaccination against viral hepatitis B (VHB) represents the most efficient mean of preventing burden of the VHB. After implementation in the Republic of Moldova of vaccination of newborns born from HBsAg positive mothers (1991), followed by the universal immunization of newborns (1995) and vaccination of health care workers (2000 and 2004) there was registered an important reduction of the total number of acute VHB and especially of cases amongst children. Despite the five-fold reduction of the incidence rate of acute VHB over the last 10 years, its level continues to be high (10 per 100,000 population). The burden of sub-clinical infection in vaccinated subjects is not well documented. The same time the persisting high prevalence of the HBsAg (8-12%) in general population represents the main source of burden of infection. Aiming a further reduction of the burden of VHB infection and an effective protection of population groups at high risk of acquiring disease, it is reinforced the need to study the evolution of the immune response.

IMPACTUL INFECȚIEI *H.PYLORI* ȘI NOI ENIGME ÎN ETIOPATOGENIA, DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ULCERULUI GASTRODUODENAL

Ion Țîbîrnă, dr.h. în medicină, prof.univ., **Elena Creangă**, doctorand,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Descoperirea infecției helicobacteriene a schimbat radical concepțiile despre etiologia, patogenia afecțiunilor gastroduodenale. Conform studiilor multicentrice, persistența *H.pylori* cauzează mai mult de 90% de ulcer duodenal și de 80% de ulcer gastric, infecția helicobacteriană fiind considerată de majoritatea autorilor una din cele mai răspândite infecții umane (6). Tratamentul și profilaxia recidivelor ulcerului gastroduodenal constituie o problemă socială. Prevalența ulcerului gastroduodenal în țările Europei constituie 0,1%-0,3%, iar incidența este de 24 mii de noi cazuri de îmbolnăvire la 1 mln. de populație - în USA aproximativ 10% din populația adultă suferă de ulcer gastroduodenal, în Rusia acest indice constituie 1,5%-5%. În Republica Moldova incidența și prevalența ulcerului gastroduodenal se prezintă în felul următor: în 1994 a constituit 15,1 cazuri la 10 000 locuitori/an, iar prevalența a alcătuit 138,6 cazuri la 10 000 de locuitori. Acești indici au constituit respectiv în 1995 – 12,2 și 135,7; în 1996 – 11,4 și 132,0; în 1997 – 12,2 și 131,4; în 1998 – 13,8 și 138,0; în 1999 – 9,9